



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2011

Ovarial-, Zervix- und Vulvakarzinom: Neues zu gynäkologischen Tumoren

Dedes, K J ; Fink, D

Abstract: Bösartige genitale Tumorerkrankungen der Frau werden aufgrund fehlender spezifischer Symptome meist zu spät erkannt. Therapeutisch lassen sich radikale chirurgische Eingriffe dann oft nicht vermeiden. Vorsorgeuntersuchungen sind daher sehr wichtig. Während der Eierstock- (Ovarialkarzinom) und der Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) zu den häufigsten bösartigen Tumoren bei Frauen zählen, kommen Krebserkrankungen der äusseren Geschlechtsorgane (Vulvakarzinome) deutlich seltener und überwiegend bei Frauen im höheren Alter vor. Aufgrund des steigenden Altersdurchschnitts der weiblichen Bevölkerung gewinnen jedoch auch sie zunehmend an Bedeutung.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-59340>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Dedes, K J; Fink, D (2011). Ovarial-, Zervix- und Vulvakarzinom: Neues zu gynäkologischen Tumoren. Hausarzt Praxis, 8(15):15-18.

Ovarial-, Zervix- und Vulvakarzinom

Neues zu gynäkologischen Tumoren



Konstantin J. Dedes, Daniel Fink, Zürich

Bösartige genitale Tumorerkrankungen der Frau werden aufgrund fehlender spezifischer Symptome meist zu spät erkannt. Therapeutisch lassen sich radikale chirurgische Eingriffe dann oft nicht vermeiden. Vorsorgeuntersuchungen sind daher sehr wichtig.

Während der Eierstock- (Ovarialkarzinom) und der Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) zu den häufigsten bösartigen Tumoren bei Frauen zählen, kommen Krebserkrankungen der äusseren Geschlechtsorgane (Vulvakarzinome) deutlich seltener und überwiegend bei Frauen im höheren Alter vor. Aufgrund des steigenden Altersdurchschnitts der weiblichen Bevölkerung gewinnen jedoch auch sie zunehmend an Bedeutung.

Ovarialkarzinom

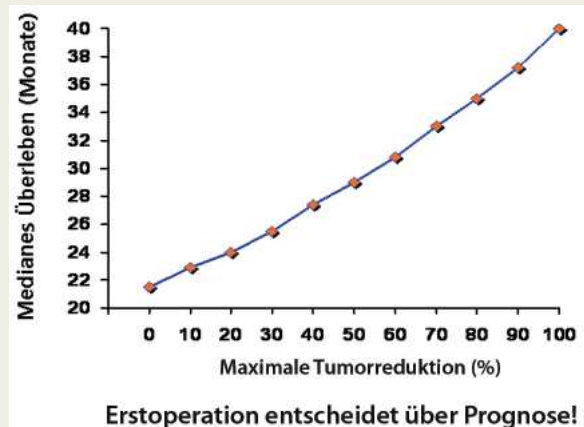
Das Ovarialkarzinom ist in der Schweiz nach dem Mammakarzinom und dem Endometriumkarzinom das dritthäufigste gynäkologische Malignom und tritt vorwiegend im postmenopausalen Alter auf. Das Lebenszeitrisiko liegt bei unbelasteter Familienanamnese bei rund 1,7%, wohingegen beim Vorliegen einer Mutation des Brustkrebsgens (BRCA1 oder BRCA2) das Risiko zwischen 15 und 50% geschätzt wird. Zu den Risikofaktoren zählen Kinderlosigkeit, frühe Menarche und späte Menopause.

Symptome und Diagnostik: Im Frühstadium treten meistens keine oder nur unspezifische Symptome auf wie Unter-

bauchschmerzen, Völlegefühl und Obstipation. Aus diesem Grund wird das Ovarialkarzinom oft erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, und zwar dann, wenn eine Zunahme des Bauchumfangs aufgrund von Aszites, ein Gewichtsverlust oder Appetitlosigkeit auftritt.

Zur Diagnostik wird nebst der Anamnese eine gynäkologische Untersuchung mit Transvaginalsonografie und Bestimmung des Tumormarkers CA-125 herbeigezogen. Zusätzlich können eine Computertomografieuntersuchung oder eine Gastro-/Kolonoskopie indiziert sein. Ein generelles Screening

Abb. 1 Gesamtüberleben beim Ovarialkarzinom



Medianes Gesamtüberleben beim Ovarialkarzinom in Abhängigkeit von maximaler Tumorreduktion bei der Erstoperation.

mittels transvaginaler Sonographie mit oder ohne Tumormarker (CA-125) zur Früherkennung wurde in grossangelegten Studien untersucht, hat sich jedoch bisher nicht etablieren können. Ein Screening kann selbst innerhalb einer Hochrisikopopulation die Mortalität nicht reduzieren.

Therapie: Bei Verdacht auf ein Ovarialkarzinom sollte zur Diagnosesicherung und Beurteilung des intraabdominalen Tumorbefalls eine Staging-Laparotomie durchgeführt werden. Die explorative Laparotomie ist einer CT-Untersuchung überlegen. Die Eröffnung der Bauchdecken hat über eine mediane Längslaparotomie zu erfolgen. Nach positiver histologischer Bestätigung des Schnellschnitts erfolgt zunächst die Entnahme einer Spülzytologie, dann die Resektion des Uterus, der Ovarien beidseits, des Omentums, der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten sowie der Appendix. Liegt ein fortgeschrittenes Stadium vor, so sollte zudem eine komplette Tumorreduktion mittels Tumordebülking angestrebt werden [1].

Für das Gesamtüberleben der Frauen mit einem Ovarialkarzinom ist nicht nur das Tumorstadium, sondern auch die operative Radikalität sehr entscheidend (**Abb. 1**). In Abhängigkeit vom Tumorrestvolumen nach erfolgtem Debülking kann das Gesamtüberleben stark variieren. Auf ein komplettes Staging ist auch bei Vorliegen eines vermeintlichen Frühstadiums (T1) nicht zu verzichten. Beschränkt sich der Tumor nur auf die Ovarien (T1), liegen trotzdem in ca. 17% der Fälle pelvine oder paraaortale Lymphknotenmetastasen vor.



Dr. med.
Konstantin Dedes
konstantin.dedes@usz.ch



Prof. Dr. med.
Daniel Fink
daniel.fink@usz.ch

Nach erfolgter chirurgischer Primärtherapie wird eine Chemotherapie empfohlen, die zur deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens führt. Der Standard ist eine platinhaltige Kombinationstherapie mit Paclitaxel, welche sechs Zyklen umfasst [2]. Kann bei Patienten aufgrund von Komorbiditäten oder hohem Alter eine kombinierte Chemotherapie nicht verabreicht werden, sollte zumindest eine Platin-Monotherapie in Erwägung gezogen werden. Eine neoadjuvante Chemotherapie kann in speziellen, fortgeschrittenen Fällen sinnvoll sein, um ein komplettes Debulking im Intervall oder nach Abschluss zu ermöglichen. Die neoadjuvante Chemotherapie ist jedoch nicht als Standard zu betrachten. Eine fertilitätserhaltende Therapie kann nur im Frühstadium diskutiert werden, und zwar dann, wenn der Tumor auf ein Ovar begrenzt (IA) und gut differenziert ist (G1).

Zervixkarzinom

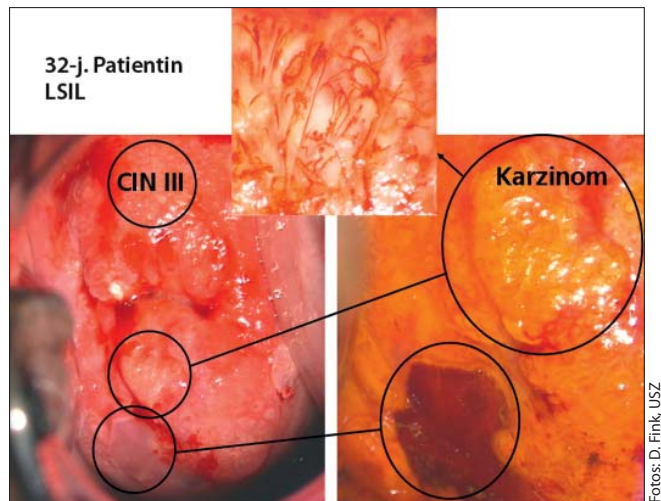
In der Schweiz erkranken pro Jahr rund 230 Frauen an einem Zervixkarzinom, was 1,4% der jährlichen Krebsneuerkrankungen bei Frauen entspricht. Knapp 90 Frauen versterben jährlich an den Folgen eines Zervixkarzinoms. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 52,2 Jahren, auffallend ist allerdings ein zweigipfelter Verlauf mit einem ersten Peak zwischen 35 und 54 Jahren und einem zweiten Gipfel ab 65 Jahren.

Histologisch dominieren Plattenepithelkarzinome (verhornend und nicht verhornend); diese machen ca. 80–85% der Fälle aus. Adeno- bzw. adenosquamöse Karzinome sind deutlich seltener und finden sich in etwa 10–15% der Fälle. Dem Adenokarzinom der Zervix werden im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom eine erhöhte Metastasierungsrate und eine insgesamt schlechtere Prognose nachgesagt.

Ätiologie: Ätiologisch spielen bei 99,7% aller Zervixkarzinome persistierende Infektionen mit humanen Papillomaviren der Hochrisikotypen (vorwiegend Typ 16 und 18) eine entscheidende Rolle [3]. Diese Viren infizieren die Epithelzellen im Bereich der sog. Transformationszone der Zervix, welche den Übergang vom mehrschichtigen Plattenepithel zum Zylinderepithel darstellt, und können folglich Krebsvorstufen (zervikale intraepitheliale Neoplasien, CIN) in diesem Bereich verursachen. Durch eine Progredienz von einer leichtgradigen (CIN I) über eine mittelgradige (CIN II) und schwergradige (CIN III) Dysplasie kann im Fall einer Nichtbehandlung in einem Zeitraum zwischen Monaten und Jahren ein invasives Zervixkarzinom entstehen.

Symptome und Diagnostik: Es sind keine Symptome bei Krebsvorstufen vorhanden. Beim invasiven Zervixkarzinom können als erstes Zeichen Blutungsstörungen auftreten, welche sich vorwiegend postkoital oder als Zwischenblutungen manifestieren. Fortgeschrittene Karzinome können sowohl stärkere vaginale Blutungen und übelriechende vaginale Abgänge als auch Unterbauchschmerzen verursachen.

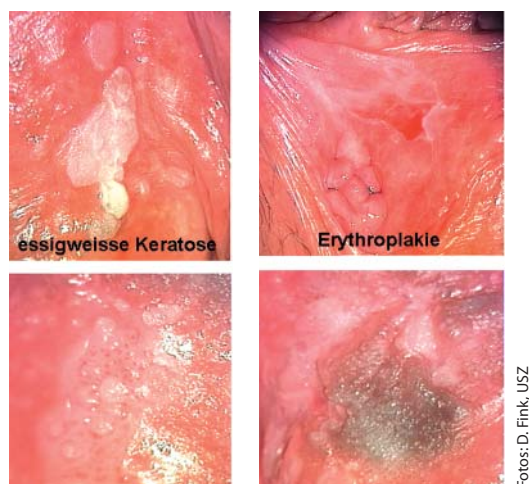
Prävention und Therapie: Eine Prävention mittels Zervixzytologie (Papanicolaou-Test), kombiniert mit einer Inspektion des Gebärmutterhalses (Kolposkopie) kann der Entstehung eines Zervixkarzinoms vorbeugen, indem die Krebsvorstufen zeitgerecht erfasst und behandelt werden (Abb. 2).



► Abb. 2: Kolposkopisches Bild eines mikroinvasiven Zervixkarzinoms bei einer 32-jährigen Patientin; daneben Krebsvorstufen (zervikale intraepitheliale Neoplasien CIN III bzw. geringgradige squamöse intraepitheliale Läsion, LSIL)

Eine chirurgische Therapie, welche die Exzision der Krebsvorstufe (Konisation) beinhaltet, sollte vorgenommen werden, wenn der Zervikalabstrich ein HSIL («high-grade squamous intraepithelial lesion») zeigt, oder wenn persistierend LSIL («low-grade squamous intraepithelial lesion») oder ASC-US («atypical squamous cells of undetermined significance») über 24 Monate vorliegen. Bei zytologischen Auffälligkeiten sollte vor Indikationsstellung zur Konisation eine Differenzialkolposkopie und nach Möglichkeit eine Biopsieentnahme erfolgen. Wird dann mittels Biopsie der Zervix eine histologische Diagnose einer CIN II/III nachgewiesen, sollte ebenfalls eine Konisation durchgeführt werden.

Die Therapie des Zervixkarzinoms richtet sich primär nach dem Tumorstadium. Die Frühstadien (T1–T2) werden chirurgisch behandelt, wohingegen die fortgeschrittenen Stadien (T3–T4) primär mittels kombinierter Strahlen-/Chemotherapie



► Abb. 3: : Klinische Präsentationsformen von vulvären intraepithelialen Neoplasien (VIN)

angegriffen werden. Für die chirurgische Therapie der T1-Stadien müssen Faktoren wie positiver Kinderwunsch bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung mitberücksichtigt werden, zumal ungefähr die Hälfte aller Zervixkarzinome im gebärfähigen Alter entdeckt wird. Im Falle eines bestehenden Kinderwunsches kann eine fertilitätserhaltende chirurgische Resektion erfolgen, wobei je nach Tumorgrosse, Infiltrationstiefe und zusätzlichen Prognosefaktoren zwischen einer Konisation im Gesunden und einer radikalen Trachelektomie (Resektion eines Teils der Zervix uteri mit Vaginalmanschette und der Parametrien) entschieden werden muss [4]. Im Fall einer abgeschlossenen Familienplanung gilt jedoch als Standard die chirurgische, stadienabhängige Therapie mit Hysterektomie mit/ohne Resektion der Parametrien und mit/ohne Lymphonodektomie. Bei lokal fortgeschrittenem Karzinom (III) wird in kurativer Absicht die platinhaltige Radiochemotherapie angewendet. Im Stadium IV muss die Therapiewahl unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Risikofaktoren individuell erfolgen.

Die Frühformen haben eine durchaus gute Prognose mit Heilungsraten von 80–90% in den Stadien I und II. Im Stadium III sinkt dieser Wert auf 50–60%. Die gesamte Fünfjahres-Überlebensrate liegt bei etwa 64%.

Vulvakarzinom

Der grösste Teil der Karzinome an der Vulva treten vorwiegend im höheren Alter (>60 Jahre) auf und entsprechen histologisch zum allergrössten Teil Plattenepithelkarzinomen. Seltener treten Melanome oder Adenokarzinome auf. Das Lebenszeitrisk, an einem Vulvakarzinom zu erkranken, ist mit 0,3% niedrig. Im Gegensatz zum Zervixkarzinom ist eine persistierende HPV-Infektion ätiologisch in nur rund der Hälfte der Plattenepithelkarzinome zu finden. Die Karzinogenese des Vulvakarzinoms verläuft auf zwei unterschiedlichen Wegen: Einerseits kann sie durch eine HPV-induzierte Infektion über Krebsvorstufen (vulväre intraepitheliale Neoplasie, VIN) erfolgen, ähnlich wie beim Zervixkarzinom. Andererseits können Vulvakarzinome über eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, der Lichen sclerosus, entstehen.

Diagnostik: Die HPV-assoziierte VIN tritt vorwiegend bei jüngeren Patientinnen auf, liegt oft multifokal und zusammen mit Kondylomen oder CIN vor. Die Lichen-assoziierte VIN liegt im Gegensatz dazu öfters unifokal (auf dem Boden eines Lichen sclerosus) vor. Die Diagnose der VIN wird mittels Vulvoskopie (gezielte Lupenbetrachtung der Vulva nach lokaler Applikation von Essigsäure) durchgeführt (Abb. 3).

Therapie: Eine Therapie der VIN sollte mittels lokaler Exzision und oder Laserevaporisation durchgeführt werden, um eine Progression ins invasive Vulvakarzinom zu vermeiden. Die Primärtherapie des Vulvakarzinoms richtet sich nach der Tumorausdehnung und erfolgt in der Regel durch eine chirurgische Resektion. Bei frühen Vulvakarzinomen ist eine radikale lokale Exzision mit Sicherheitsrändern von über 1 cm ausreichend. Bei fortgeschrittenen Tumoren ist allerdings die Resektion des äusseren Genitale (Vulvektomie) nötig. Die inguinalen Lymphknoten sollten immer, mit Ausnahme beim mikroinvasiven Stadium (IA), beurteilt werden. Dies kann

ähnlich wie beim Mammakarzinom mittels Sentinel-Lymphknoten-Biopsie durchgeführt werden [5]. Ist die Tumorlokalisierung auf einer Seite der Vulva über 1 cm von der Mittellinie hinaus lokalisiert, genügt die einseitige Lymphknotenbiopsie, wohingegen beim Befall unter 1 cm gegen die Mittellinie hinaus oder beim Befall beider Hälften eine beidseitige Lymphknotenbiopsie durchgeführt werden muss. Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen ist eine primäre platinhaltige Radiochemotherapie gefolgt von einer operativen Therapie zu erwägen.

Dr. med. Konstantin Dede

Prof. Dr. med. Daniel Fink

Klinik für Gynäkologie
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich

Konstantin.dedes@usz.ch
daniel.fink@usz.ch

Literatur

1. Bristow RE, et al.: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1248–1259.
2. Kyrgiou M, et al.: Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(22): 1655–1663.
3. Schiffman M, et al.: Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370(9590): 890–907.
4. Beiner ME, Covens A: Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(6): 353–361.
5. Van der Zee AG, et al.: Sentinel node dissection is safe in the treatment of

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- ▶ Das Ovarialkarzinom ist das dritthäufigste gynäkologische Malignom und betrifft vorwiegend Frauen nach der Menopause. Im Frühstadium treten meistens keine oder nur unspezifische Symptome auf.
- ▶ Für das Gesamtüberleben beim Ovarialkarzinom ist nicht nur das Tumorstadium, sondern auch die operative Radikalität entscheidend. Nach der chirurgischen Primärtherapie wird eine Chemotherapie (platinhaltige Kombinationstherapie mit Paclitaxel) empfohlen.
- ▶ Malignome der Zervix sind überwiegend Plattenepithel- und seltener Adeno- bzw. adenosquämöse Karzinome. Letztere haben eine erhöhte Metastasierungsrate und eine schlechtere Prognose. Ätiologisch sind nahezu immer persistierende Infektionen mit humanen Papillomaviren beteiligt.
- ▶ Zur Prävention des Zervixkarzinoms ist die Zervixzytologie (Papanicolaou-Test), kombiniert mit der Kolposkopie, sinnvoll. Die Therapie richtet sich primär nach dem Tumorstadium: Frühstadien werden chirurgisch, fortgeschrittene Stadien primär mittels kombinierter Strahlen-/Chemotherapie behandelt.
- ▶ Vulvakarzinome sind sehr selten und betreffen überwiegend Frauen ab 60 Jahre. Die Karzinogenese erfolgt über eine HPV-induzierte Infektion oder eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung (Lichen sclerosus).
- ▶ Die Primärtherapie des Vulvakarzinoms richtet sich nach der Tumorausdehnung und erfolgt in der Regel durch eine chirurgische Resektion.